

# Studi Difusi $\text{Ca}^{2+}$ pada Sinapsis menggunakan Metode Monte Carlo Cell

Ester Ratna Sari, Giner Maslebu, dan Adita Sutresno\*

Program Studi Fisika, Fakultas Sains dan Matematika, Universitas Kristen Satya Wacana  
Jl. Diponegoro 52-60, Salatiga 50711

## Intisari

Proses difusi menjadi salah satu mekanisme penting di dalam sistem tubuh manusia, seperti pada sistem saraf yaitu difusi  $\text{Ca}^{2+}$  yang terjadi pada sinapsis. Tujuan penelitian ini adalah mempelajari proses difusi  $\text{Ca}^{2+}$  yang terjadi jika Gd menghalangi saluran  $\text{Ca}^{2+}$  pada pra-sinapsis. Dalam penelitian ini tidak menggunakan Gd tetapi dimodelkan dengan jumlah saluran  $\text{Ca}^{2+}$  yang bervariasi, semakin sedikitnya jumlah saluran  $\text{Ca}^{2+}$  yang terbuka menggambarkan semakin banyak Gd yang menghalangi saluran  $\text{Ca}^{2+}$ . Simulasi ini menggunakan metode *Monte Carlo Cell* (MCell). Model sinapsis dibuat dengan *Blender 2.76b* yang terdiri dari dua kompartemen yang digambarkan dengan dua lingkaran. Molekul di kompartemen luar pra-sinapsis berinteraksi dengan molekul permukaan kompartemen pra-sinapsis dan menghasilkan molekul di dalam pra-sinapsis. Digunakan tiga indikator dalam simulasi untuk mengetahui pengaruh proses difusi yang terjadi pada sinapsis, hasil simulasi untuk molekul mencapai jumlah setengah pada variasi jumlah luasan saluran dari kecil ke besar berturut-turut membutuhkan waktu 0,65 s, 0,34 s, 0,24 s, dan 0,18 s. Waktu untuk variasi kerapatan dari besar ke kecil berturut-turut 0,337 s, 0,362 s, dan 0,364 s. Jumlah molekul terdifusi pada variasi *backward rate* dari besar ke kecil dengan waktu yang sama yaitu 3928, 3626, 2037, dan 529 molekul.

## Abstract

The diffusion process became one of the important mechanisms in the human body system, such as in the nervous system which is the  $\text{Ca}^{2+}$  diffusion in the synapses. This research aims to study the  $\text{Ca}^{2+}$  diffusion process if Gd inhibits  $\text{Ca}^{2+}$  channel in pre-synapses. This study did not use Gd, but it was modeled with various numbers of  $\text{Ca}^{2+}$  channels. The less number of  $\text{Ca}^{2+}$  opened channels described the more Gd which inhibited  $\text{Ca}^{2+}$  channels. The Monte Carlo Cell Method (MCell) was used in this study. The synapses model was made using *Blender 2.76b*; consisted of two compartments illustrated with two circles. The molecule in the outside pre-synapses compartment interacted with the molecular surface of the pre-synapses compartment and resulted in a molecule in pre-synapses. The result of the simulation process for the molecules reached half of the variations in the number of total area channels. The time needed being 0.65s, 0.34s, 0.24s, and 0.18s, from the smallest to the biggest respectively. The times needed for density variations from big to small were 0.337s, 0.362s, and 0.364s respectively. The number of the diffused molecules in the backward rate variation within the same time was 3928, 3626, 2037, and 529 molecules respectively.

Keywords:  $\text{Ca}^{2+}$  channels; diffusion; MCell.

\*Corresponding author: adita@staff.uksw.edu

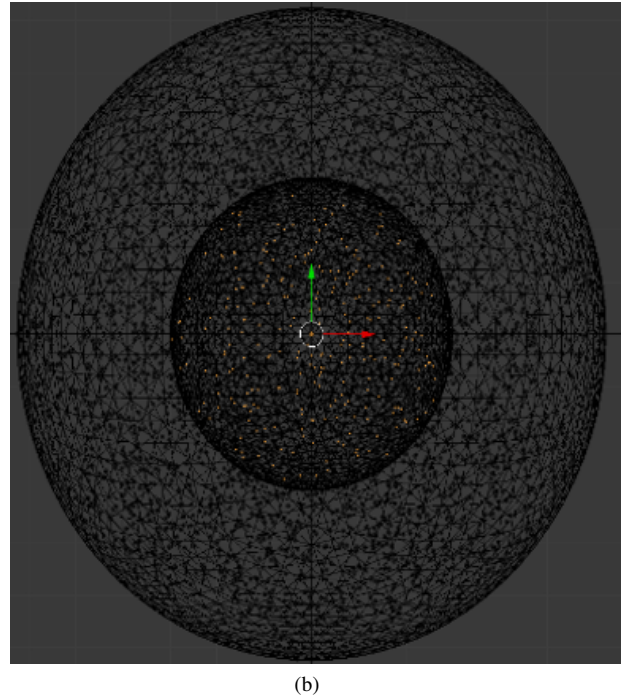
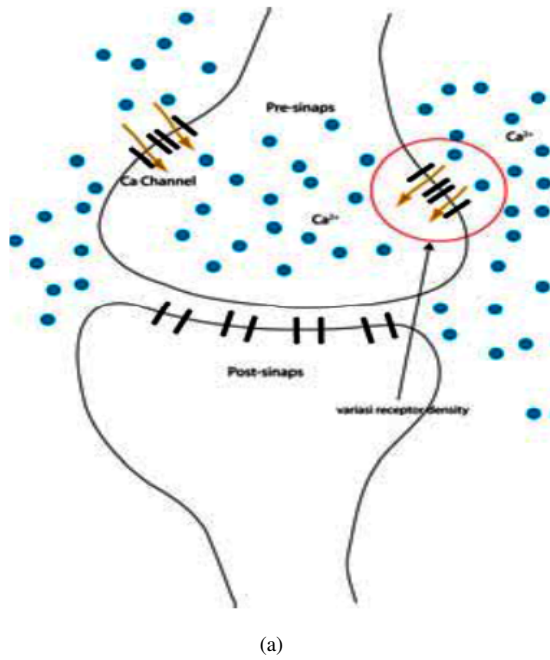
<http://dx.doi.org/10.12962/j24604682.v16i1.5076>  
2460-4682 ©Departemen Fisika, FSains-ITS

## I. PENDAHULUAN

Penggunaan *Magnetic Resonance Imaging* (MRI) di dunia kesehatan semakin berkembang, secara umum penggunaan MRI ini membutuhkan kontras agen yaitu Gadolinium (Gd). Gd masuk ke dalam tubuh dengan cara disuntikkan ke dalam tubuh dan terdifusi ke bagian-bagian tubuh. Gd memiliki keuntungan dapat meningkatkan kualitas gambar MRI yang dihasilkan [1]. Meskipun demikian, dalam 10 tahun terakhir ini ditemukan bahwa Gd yang diberikan pada tubuh tidak sepenuhnya keluar melalui proses ekskresi tubuh tetapi ada Gd yang tertinggal di dalam otak. Otak mengandung banyak

neuron yang memiliki kemampuan masing-masing, salah satu proses difusi Gd yang tertinggal dalam otak terjadi pada sinapsis [2].

Sinapsis adalah titik temu antara terminal akson salah satu neuron dengan terminal dendrit neuron lain yang memungkinkan pertukaran informasi antar neuron. Terdapat dua sinapsis di dalam tubuh manusia yaitu kimia dan elektrik. Pembahasan ini hanya fokus pada sinapsis kimia karena difusi banyak terjadi pada sinapsis kimia. Sinapsis kimia melakukan komunikasi melalui sekresi neurotransmitter dengan mengaktifkan sel-sel. Sistem sinapsis terdapat dua bagian penting yaitu pra-sinapsis dan pascasinapsis. Pada permukaan pra-sinapsis terdapat saluran yang disebut sebagai saluran  $\text{Ca}^{2+}$ .



Gambar 1: (a). Ilustrasi sinapsis dan saluran  $\text{Ca}^{2+}$  sebagai tempat terjadinya difusi [5], (b). Model pra-sinapsis yang dibuat menggunakan Blender.

Saluran  $\text{Ca}^{2+}$  ini berfungsi sebagai pintu masuknya  $\text{Ca}^{2+}$  dan akan terbuka jika adanya potensial aksi [3].  $\text{Ca}^{2+}$  masuk dari luar pra-sinapsis ke dalam pra-sinapsis secara difusi sehingga menimbulkan peningkatan kadar  $\text{Ca}^{2+}$  di dalam terminal pra-sinapsis [4]. Jumlah saluran  $\text{Ca}^{2+}$  yang terbuka setiap waktu memiliki korelasi dengan jumlah saluran  $\text{Ca}^{2+}$  yang tidak terhalang oleh suatu materi lain (dalam kasus ini adalah Gd). Gd menghalangi saluran  $\text{Ca}^{2+}$  maka jumlah saluran  $\text{Ca}^{2+}$  yang terbuka semakin berkurang [5,6].

Proses difusi  $\text{Ca}^{2+}$  yang terjadi pada sinapsis ini menjadi salah satu mekanisme penting di dalam sistem tubuh manusia. Difusi ini terjadi karena adanya perbedaan jumlah molekul antara di luar pra-sinapsis dan di dalam pra-sinapsis sehingga molekul  $\text{Ca}^{2+}$  berpindah dari konsentrasi tinggi ke konsentrasi rendah. Proses difusi berakhir ketika konsentrasi di luar pra-sinapsis dan di dalam pra-sinapsis berada pada keadaan setimbang [4,7]. Peristiwa difusi yang terjadi dapat dinyatakan dengan Hukum Fick yaitu, pada arah tertentu molekul  $\text{Ca}^{2+}$  yang melewati suatu luasan tertentu tiap unit satuan waktu adalah sebanding dengan gradien konsentrasi pada arah tersebut [8]. Molekul  $\text{Ca}^{2+}$  yang melewati luas saluran  $\text{Ca}^{2+}$  tiap unit satuan waktu dapat dinyatakan dalam Pers.(1) [9]:

$$\Phi(x, t) = D \frac{\partial C}{\partial x} \quad (1)$$

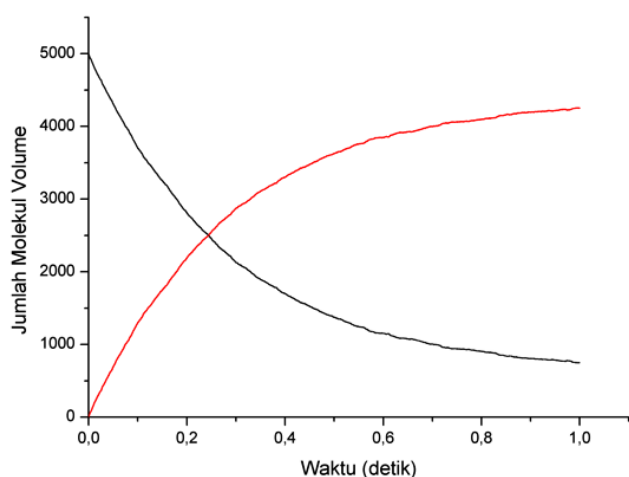
Penelitian ini bertujuan untuk mempelajari proses difusi  $\text{Ca}^{2+}$  yang terjadi jika Gd menghalangi saluran  $\text{Ca}^{2+}$  pada pra-sinapsis, dalam penelitian ini tidak menggunakan Gd tetapi dimodelkan dengan jumlah saluran  $\text{Ca}^{2+}$  yang bervariasi, semakin sedikitnya jumlah saluran  $\text{Ca}^{2+}$  yang terbuka

menggambarkan semakin banyak Gd yang menghalangi saluran  $\text{Ca}^{2+}$ . Simulasi yang digunakan adalah metode *Monte Carlo Cell* (MCell), yang dapat mensimulasikan gerakan dan reaksi molekul di dalam dan di antara sel-sel berdasarkan proses difusi yang dikombinasikan dengan proses biologis, MCell dapat juga menghitung semua probabilitas yang mungkin terjadi dengan hasil yang presisi dikarenakan adanya batas secara geometri [10].

## II. METODOLOGI

Simulasi MCell dilakukan menggunakan MCell 3.3 yang dijalankan dengan PC (*Personal Computer*) Windows 7 Intel Core i7-6700 CPU @ 3,40 GHz GPU NVIDIA GeForce GTX 960. Visualisasi sinapsis (luar pra-sinapsis dan dalam pra-sinapsis) dibuat dengan menggunakan Blender 2.76b yang *add-on* dengan Cellblender 1.0.

Model pra-sinapsis yang dapat diilustrasikan pada Gambar 1(a). Dalam simulasi ini didekati dengan model *icosphere* yang dibuat dengan Blender 2.76b yang terdiri dari dua kompartemen yang digambarkan dengan dua lingkaran yang terdapat pada Gambar 1(b). Lingkaran besar adalah luar pra-sinapsis dengan volum  $1,02 \mu\text{m}^3$  dan luas permukaan  $4,90 \mu\text{m}^2$ . Lingkaran kecil adalah dalam pra-sinapsis dengan volum  $0,11 \mu\text{m}^3$  dan luas permukaan  $1,13 \mu\text{m}^2$ . Karakteristik dasar dinding permukaan pra-sinapsis adalah reflektor atau pemantul sehingga dibuat dinding model permeabel dengan suatu luasan. Lubang pada permukaan berfungsi sebagai saluran  $\text{Ca}^{2+}$  sehingga molekul  $\text{Ca}^{2+}$  di luar pra-sinapsis bisa



Gambar 2: Hasil simulasi menggunakan MCell.  $\text{Ca}^{2+}$  masuk dari luar pra-sinapsis (garis hitam) ke dalam pra-sinapsis (garis merah) melalui saluran  $\text{Ca}^{2+}$ .

masuk ke dalam pra-sinapsis.

Molekul di kompartemen luar pra-sinapsis (A) berinteraksi dengan molekul permukaan kompartemen pra-sinapsis ( $t_1$ ) dan menghasilkan molekul di kompartemen dalam pra-sinapsis (B). Simulasi ini menggunakan proses reversible yang memungkinkan terjadinya perpindahan molekul  $\text{Ca}^{2+}$  dari dalam pra-sinapsis ke luar pra-sinapsis.



Digunakan tiga indikator dalam simulasi untuk mengetahui proses difusi yang terjadi pada sinapsis. Simulasi pertama adalah dengan memvariasikan jumlah saluran  $\text{Ca}^{2+}$  yaitu 8, 16, 24 dan 32, saluran ini berbentuk segi enam dengan reseptor terdiri dari 6 *element grip* (EG) yang berbentuk segitiga [5], sehingga jumlah salurannya menjadi 48, 96, 144, dan 192 segitiga dengan luasan tiap segitiga adalah  $2,2 \times 10^{-4} \mu\text{m}^2$ . Molekul permukaan saluran  $\text{Ca}^{2+}$  yang digunakan yaitu 10, 20, 30, dan 40 agar memiliki nilai kerapatan yang sama, dan molekul representatif dari  $\text{Ca}^{2+}$  yang berada di luar pra-sinapsis (molekul volum) menggunakan jumlah yang tetap yaitu sebesar 5000 molekul.

Simulasi kedua adalah dengan memvariasikan besar kerapatan saluran  $\text{Ca}^{2+}$  dengan mengubah-ubah jumlah saluran 48, 96, dan 192 dan menggunakan molekul permukaan dengan jumlah yang tetap yaitu sebesar 10 molekul sehingga jika dihitung besar kerapatannya akan memiliki nilai yang berbeda. Molekul volum digunakan jumlah yang tetap yaitu sebesar 5000 molekul.

Simulasi ketiga adalah dengan memvariasikan nilai *backward rate* yaitu  $10^5$ ,  $10^6$ ,  $10^7$ , dan  $10^8 \text{ M}^{-1}\text{s}^{-1}$ . Jumlah saluran  $\text{Ca}^{2+}$  yang digunakan adalah 144 saluran, molekul permukaan sebesar 30 molekul dan molekul volum sebesar 5000 molekul.

### III. HASIL DAN PEMBAHASAN

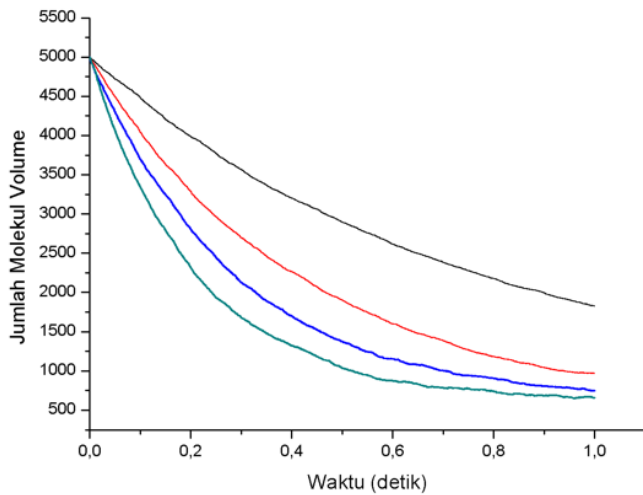
Gambar 2 menunjukkan distribusi molekul  $\text{Ca}^{2+}$  sebesar 5000 molekul dari luar pra-sinapsis (garis hitam) ke dalam pra-sinapsis (garis merah) melalui saluran  $\text{Ca}^{2+}$  dengan jumlah saluran sebanyak 144 dan molekul permukaan sebesar 30 molekul. Jumlah molekul  $\text{Ca}^{2+}$  di luar pra-sinapsis menurun secara bertahap karena molekul berdifusi ke dalam pra-sinapsis sehingga terjadi penambahan molekul  $\text{Ca}^{2+}$  di dalam pra-sinapsis secara bertahap. Pada saat  $t = 0.24 \text{ s}$ , molekul  $\text{Ca}^{2+}$  di luar dan di dalam pra-sinapsis memiliki nilai yang sama yaitu sebesar 2500 molekul. Setelah sampai pada keadaan setimbang tersebut pertukaran  $\text{Ca}^{2+}$  dari luar ke dalam pra-sinapsis atau sebaliknya masih terjadi karena adanya dorongan dengan menggunakan *forward rate* dan *backward rate* yang berbeda yaitu  $10^8 \text{ M}^{-1}\text{s}^{-1}$  dan  $10^6 \text{ M}^{-1}\text{s}^{-1}$ .

A. Sutresno, *et al.* [4], menyatakan bahwa metode Monte Carlo berhasil mensimulasikan interaksi antara  $\text{Ca}^{2+}$  dan Gd sebagai proses difusi di sinapsis. Hasil penelitian tersebut menyediakan kerangka kerja untuk menentukan rasio tertentu antara  $\text{Ca}^{2+}$  dan Gd sehingga proses difusi masih dapat terjadi. Kecepatan difusi  $\text{Ca}^{2+}$  ke presinaps dan kecepatan Gd memblokir saluran  $\text{Ca}^{2+}$  tergantung pada rasio keduanya. Penelitian ini merepresentasikan hal tersebut, yaitu pengaruh saluran  $\text{Ca}^{2+}$  yang terblokir oleh Gd dalam proses difusi di pra-sinapsis tetapi dalam hal ini tidak menggunakan Gd. Telah didapat hasil simulasi untuk pengaruh jumlah saluran  $\text{Ca}^{2+}$ , pengaruh kerapatan saluran  $\text{Ca}^{2+}$ , serta pengaruh *forward rate* dan *backward rate* dalam proses difusi yang terjadi di pra-sinapsis sebagai berikut:

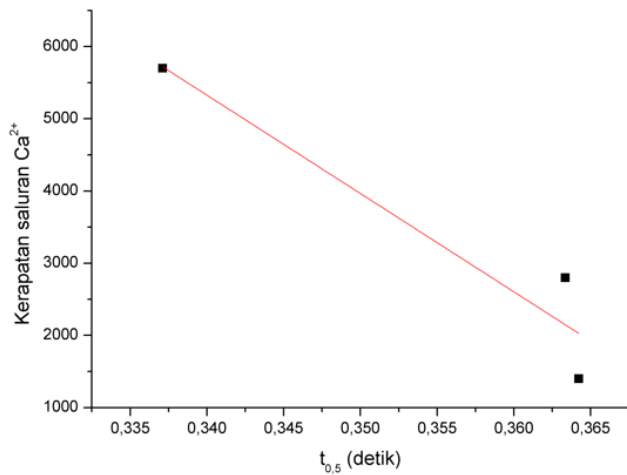
#### Pengaruh Jumlah Saluran $\text{Ca}^{2+}$

Pengaruh jumlah saluran  $\text{Ca}^{2+}$  terhadap proses difusi diketahui dengan menggunakan simulasi variasi jumlah lubang saluran  $\text{Ca}^{2+}$  48, 96, 144 dan 192 saluran, kerapatan dibuat tetap dengan menggunakan molekul permukaan berturut-turut 10, 20, 30, dan 40 molekul. Variasi jumlah saluran  $\text{Ca}^{2+}$  menginterpretasikan Gd yang menghalangi saluran  $\text{Ca}^{2+}$ . Gambar 3 menunjukkan distribusi 5000 molekul  $\text{Ca}^{2+}$  dengan waktu yang dibutuhkan molekul untuk berdifusi.

Grafik yang terdapat pada Gambar 3 menunjukkan bahwa dengan jumlah molekul yang sama dan jumlah saluran yang berbeda dapat mempengaruhi waktu yang dibutuhkan molekul untuk berpindah ke dalam pra-sinapsis. Jumlah saluran yang berbeda berarti luasan saluran juga berbeda karena luas saluran diperoleh dengan mengalikan jumlah saluran dengan luasan setiap saluran. Pada tiap luasan saluran yang berbeda, molekul mencapai jumlah dari setengahnya terjadi pada waktu yang berbeda. Untuk mencapai 2500 molekul, jumlah saluran 48 membutuhkan waktu 0,65 s, saluran 96 membutuhkan waktu 0,34 s, saluran 144 membutuhkan waktu 0,24 s, dan saluran 192 membutuhkan waktu 0,18 s. Dari hasil simulasi tersebut menunjukkan berkurang dan bertambahnya jumlah saluran berpengaruh pada kecepatan difusi  $\text{Ca}^{2+}$ , sehingga semakin sedikit jumlah saluran  $\text{Ca}^{2+}$  yang terbuka maka semakin lambat  $\text{Ca}^{2+}$  berpindah ke dalam pra-sinapsis.



Gambar 3: Jumlah molekul terhadap waktu dengan lubang 48 (garis hitam), lubang 96 (garis merah), lubang 144 (garis biru), dan lubang 192 (garis hijau).

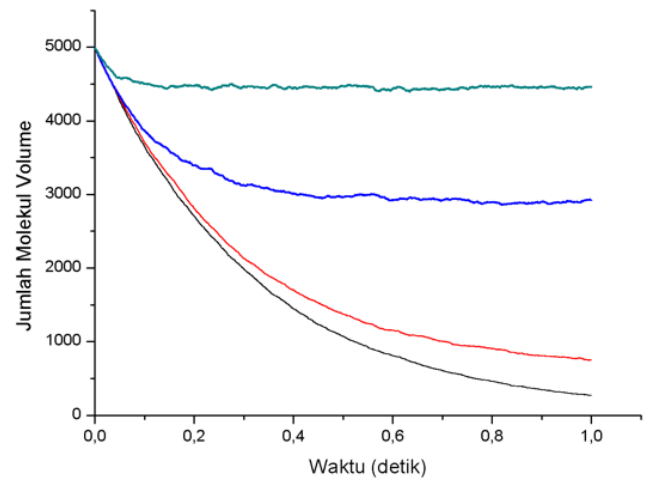


Gambar 4: Kerapatan saluran  $\text{Ca}^{2+}$  terhadap  $t_{0,5}$ .

Jumlah saluran yang berkurang menggambarkan jumlah saluran di pra-sinapsis yang tertutup oleh Gd dan membuat difusi  $\text{Ca}^{2+}$  terganggu karena luas saluran  $\text{Ca}^{2+}$  lebih kecil.

#### Pengaruh Kerapatan Saluran $\text{Ca}^{2+}$

Pengaruh kerapatan saluran  $\text{Ca}^{2+}$  terhadap proses difusi diketahui dengan menggunakan jumlah saluran 48, 96, dan 192, molekul volum sebesar 5000 molekul, dan menggunakan molekul permukaan dengan jumlah yang tetap yaitu sebesar 10 molekul. Besarnya kerapatan diperoleh dengan menghitung jumlah molekul dibagi luas permukaan sehingga besar kerapatan berturut-turut adalah 5700, 2800, dan 1400  $\mu\text{m}^2$ . Gambar 4 menunjukkan hubungan kerapatan saluran dengan  $t_{0,5}$ . Grafik yang terdapat pada Gambar 4 menunjukkan bahwa dengan nilai kerapatan yang berbeda mempengaruhi waktu yang dibutuhkan molekul volum mencapai



Gambar 5: Jumlah molekul terhadap waktu untuk backward rate  $10^5 \text{ M}^{-1}\text{s}^{-1}$  (garis hitam),  $10^6 \text{ M}^{-1}\text{s}^{-1}$  (garis merah),  $10^7 \text{ M}^{-1}\text{s}^{-1}$  (garis biru), dan  $10^8 \text{ M}^{-1}\text{s}^{-1}$  (garis hijau).

jumlah setengahnya. Kerapatan berhubungan dengan jumlah molekul yang ada di saluran  $\text{Ca}^{2+}$ , semakin besar kerapatannya maka peluang molekul volum untuk berinteraksi dengan molekul permukaan semakin besar sehingga waktu yang dibutuhkan molekul untuk berpindah lebih cepat dan molekul volum yang masuk lebih banyak. Untuk mencapai 2500 molekul, kerapatan 5700  $\mu\text{m}^2$  membutuhkan waktu 0,337 s, kerapatan 2800  $\mu\text{m}^2$  membutuhkan waktu 0,362 s, dan kerapatan 1400  $\mu\text{m}^2$  membutuhkan waktu 0,364 s. Hasil simulasi tersebut menunjukkan semakin kecil kerapatannya, waktu yang dibutuhkan lebih lama. Kerapatan yang semakin berkurang menggambarkan molekul permukaan di pra-sinapsis terhalang oleh Gd dan membuat difusi  $\text{Ca}^{2+}$  terganggu karena probabilitas interaksi antara molekul volum dan molekul permukaan lebih kecil.

#### Pengaruh Forward Rate dan Backward Rate

Pengaruh *backward rate* terhadap proses difusi diketahui dengan menggunakan simulasi variasi nilai *backward rate*  $10^5$ ,  $10^6$ ,  $10^7$ , dan  $10^8 \text{ M}^{-1}\text{s}^{-1}$ , dengan jumlah saluran sebanyak 144, *forward rate*  $10^8 \text{ M}^{-1}\text{s}^{-1}$ , dan molekul volum sebesar 5000. Gambar 5 menunjukkan distribusi 5000 molekul  $\text{Ca}^{2+}$  dengan waktu yang dibutuhkan molekul untuk berdifusi.

*Forward rate* dan *backward rate* menunjukkan kecepatan reaksi dari luar pra-sinapsis menuju dalam pra-sinapsis, semakin besar perbandingan perbedaannya maka proses difusinya lebih cepat. Kemiringan dari setiap grafik menunjukkan perbedaan jumlah molekul dengan waktu yang berhubungan dengan fluks yaitu molekul  $\text{Ca}^{2+}$  yang melewati luas saluran  $\text{Ca}^{2+}$  tiap unit satuan. Pada waktu 0,5 s untuk setiap variasi *backward rate* menghasilkan jumlah molekul yang berbeda, pada *backward rate*  $10^5 \text{ M}^{-1}\text{s}^{-1}$  molekul yang terdifusi mencapai 3928 molekul, pada *backward rate*  $10^6 \text{ M}^{-1}\text{s}^{-1}$  molekul yang terdifusi mencapai 3626 molekul, pada *backward rate*  $10^7 \text{ M}^{-1}\text{s}^{-1}$  molekul yang terdifusi mencapai 3626 molekul, pada *backward rate*  $10^8 \text{ M}^{-1}\text{s}^{-1}$  molekul yang terdifusi mencapai 3626 molekul.

2037 dan pada *backward rate*  $10^8 \text{ M}^{-1}\text{s}^{-1}$  molekul yang terdifusi hanya mencapai 529 molekul. Hasil simulasi tersebut menunjukkan dengan besar waktu yang sama semakin besar *backward rate*, fluksnya semakin kecil karena molekul volum yang berdifusi semakin sedikit.

#### IV. SIMPULAN

Metode MCell dapat digunakan untuk mensimulasikan proses difusi  $\text{Ca}^{2+}$  pada sinapsis sehingga dapat mempelajari proses difusi yang terjadi. Jumlah saluran  $\text{Ca}^{2+}$ , kerapatan saluran  $\text{Ca}^{2+}$  dan *backward rate* mempengaruhi proses difusi  $\text{Ca}^{2+}$  pada pra-sinapsis. Jumlah saluran  $\text{Ca}^{2+}$  yang berbeda 48, 96, 144, dan 192 untuk mencapai jumlah molekul yang sama memiliki waktu yang berbeda secara berturut-turut yaitu 0,65 s, 0,34 s, 0,24 s, dan 0,18 s. Semakin banyak jumlah salu-

ran  $\text{Ca}^{2+}$  berarti semakin luas saluran  $\text{Ca}^{2+}$  maka waktu yang dibutuhkan molekul untuk berpindah semakin cepat. Besar kerapatan saluran  $\text{Ca}^{2+}$  dengan jumlah molekul volum tetap berbanding lurus dengan laju difusi, untuk mencapai 2500 molekul dengan kerapatan  $5700 \mu\text{m}^2$  membutuhkan waktu 0,337 s, kerapatan  $2800 \mu\text{m}^2$  membutuhkan waktu 0,362 s, dan kerapatan  $1400 \mu\text{m}^2$  membutuhkan waktu 0,364 s, sehingga semakin besar kerapatan saluran maka semakin cepat perpindahan molekul  $\text{Ca}^{2+}$ . Perbandingan perbedaan *forward rate* dan *backward rate* mempengaruhi waktu yang dibutuhkan molekul untuk berpindah, saat waktunya 0,5 s pada *backward rate*  $10^5 \text{ M}^{-1}\text{s}^{-1}$  mencapai 3928 molekul, pada *backward rate*  $10^6 \text{ M}^{-1}\text{s}^{-1}$  mencapai 3626 molekul, pada *backward rate*  $10^7 \text{ M}^{-1}\text{s}^{-1}$  mencapai 2037 dan pada *backward rate*  $10^8 \text{ M}^{-1}\text{s}^{-1}$  hanya mencapai 529 molekul, sehingga semakin besar perbandingannya maka molekul yang berpindah semakin sedikit.

- 
- [1] S. Hilal, W. et al., Interpretasi Hasil Pemeriksaan MRI Kardiak pada Penyakit Jantung Koroner, Jurnal Kardiologi Indonesia, 34, 60-65, 2013.
  - [2] Kanda. Gadolinium May Remain in Brain after Contrast MRI. Radiological Society of North America. 2015.
  - [3] D. Purves. et al., Neuroscience 3th Edition. Sinaur Associates, Inc. Publisher Sunderland, Massachusetts. USA, 2004.
  - [4] A. Sutresno et al., Diffusion and Interaction between ion  $\text{Ca}^{2+}$  and ion  $\text{Gd}^{3+}$  in a Model Synapse: A Monte Carlo Study, Journal of Physics, 1127, 1-6, 2019.
  - [5] A. Sutresno et al., Studi Pengaruh Luasan dan Jumlah Molekul pada Membran terhadap Distribusi Molekul pada Sinaps Menggunakan Metode Monte Carlo, Prosiding SNIPS, 2016.
  - [6] D. Rusakov, A.,  $\text{Ca}^{2+}$ -Dependent Mechanisms of Presynaptic Control at Central Synapses. The Neuroscientist Journal, 12, 317-316, 2006.
  - [7] S. Trihandaru, A. Widyayanti, S. Rachmawati, dan B. S. Toenlio, Pemodelan dan Pengukuran Difusi Larutan Gula dengan Lintasan Cahaya Laser, Prosiding Pertemuan Ilmiah XXVI HFI Jateng & DIY, 2012.
  - [8] B. Haryanto, Pengaruh Pemilihan Kondisi Batas, Langkah Ruang, Langkah Waktu, dan Koefisien Difusi pada Model Difusi. Jurnal Aplika, 8, 1-7, 2008.
  - [9] D. Oktavia, Solusi Asimtotik pada Persamaan Difusi dengan Waktu Singkat. Jurnal Matematika, 8, 43-51, 2018.
  - [10] Gil, A., et al., Monte Carlo Simulation of 3-D Buffered  $\text{Ca}^{2+}$  Diffusion in Neuroendocrine Cells. Biophysical Journal, 78, 13-33, 2000.